

Structural and functional changes underlying cognitive aging : evidence from neuroimaging studies

Citation for published version (APA):

Tisserand, D. J. (2002). *Structural and functional changes underlying cognitive aging : evidence from neuroimaging studies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20030206dt>

Document status and date:

Published: 01/01/2002

DOI:

[10.26481/dis.20030206dt](https://doi.org/10.26481/dis.20030206dt)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 06 May. 2023

SUMMARY

Aging is associated with a decrease in cognitive abilities, such as slower mental processing and an impaired capacity to learn and remember new information. Although numerous factors may contribute to this decline, the most direct cause of age-related cognitive impairments is a change in brain structure and/or function. This thesis investigates which brain mechanisms may underlie cognitive impairments in normal, non-pathological aging. Emphasis is put on age-related changes in the volume and function of brain regions involved in higher cognitive processes. Neuroimaging techniques, in particular, magnetic resonance imaging (MRI) and functional magnetic resonance imaging (fMRI), were used to study these cerebral changes as a function of age.

Chapter 1 outlines the rationale behind the research described in this thesis and the approach that was followed. It highlights the cognitive processes that are affected in normal, non-pathological aging, and provides a short introduction to the frontal lobe theory of cognitive aging. This view offers a neurobiological explanation for the performance decrements seen in older individuals, by suggesting that this decline results from changes in the structure and/or function of the frontal lobes. Furthermore, attention is paid to methodological issues in neuroimaging research.

Chapter 2 provides an overview of the current neuroimaging literature on structural and functional changes within the aging brain. The findings are discussed within the framework of the frontal aging theory. Higher age is associated with volume reductions in the gray matter, with the largest decreases in the volume of the prefrontal cortex (PFC) and the striatum. Age-related changes in the white matter are manifested particularly as an increase in white matter lesions. These lesions may lead to a disconnection between specific regions in the frontal gray matter and other cortical and subcortical structures. Further evidence for disproportionate age effects on the PFC has been obtained from functional imaging studies, which have shown the most substantial age-related changes in that region. Reductions in baseline metabolism and blood flow are largest in the frontal lobes. Moreover, activation studies have reported age-related differences (both increases and decreases) particularly in frontal regions. It has been suggested that increased activity in older individuals reflects the attempt to cope with the task demands. Decreased activity may be due to a reduction in neural efficiency.

Chapter 3 explores the relation between head size (used as an estimate of total brain volume) and cognitive performance in a large population-based study of elderly individuals. Because this measure is easy to apply and much less expensive to obtain than brain scans, the experiment could be carried out in a large sample. Head size was measured in 818 healthy older adults (aged 50-81 years) as part of the Maastricht Aging Study (MAAS). Head size was found to be related to performance on tests measuring intelligence, global cognitive functioning, and mental processing speed. It was examined whether other factors known to be related to cognitive performance could explain these associations between head size and cognition. In particular, the influence of educational level, socio-economic background, and height was explored. None of these variables substantially contributed to the pattern of findings, that is, the head size - cognition relation does not seem to be confounded by any of these factors.

In the experiments outlined in Chapters 4 to 6, MRI was employed to study the associations between age and regional brain volumes. *Chapter 4* focuses on a group of 61 healthy adults (aged 21 to 81 years) who were tested with respect to memory and other cognitive functions. In this study the volumes of the hippocampus, parahippocampal gyrus, mamillary bodies, third ventricle and total brain matter were measured. It showed an evident age-related increase in ventricular volume and a volume decrease in total brain matter, hippocampus and parahippocampal gyrus, but not in the mamillary bodies. However, no associations could be established between the brain volumes and test performance after controlling for age effects. It is concluded from this chapter that variations in these regional brain volumes are not a strong predictor of cognitive performance independent of age.

Chapter 5 describes a study that employed voxel-based morphometry (VBM) to investigate individual differences in regional gray matter density in healthy, non-demented elderly individuals (aged 50 years and over). A selection of participants from MAAS were subjected to neuropsychological tests at baseline and again after three years. Thirty-seven subjects who showed a decline in cognitive test performance at follow-up were compared with 38 individuals whose performance remained stable over time. The relation between age and gray matter density was examined, as well as the association between gray matter density and longitudinal decline in performance on cognitive tests. The largest age effects were observed in the PFC, (medial) temporal lobes (MTL, including the hippocampus) and striate cortex. Longitudinal cognitive decline was associated with decreased gray matter density in PFC areas, the MTL and the posterior parietal cortex. These findings suggest that the PFC and MTL are of particular relevance

both in aging and age-related cognitive decline in healthy elderly individuals. In addition, age differences in the study sample may account for the fact that in Chapter 4 the volume of MTL structures did not significantly predict cognitive performance while the results of the present chapter show that this brain region does seem to play a major role in cognition. It is hypothesized that volume decreases in the PFC characterize normal aging processes during the adult life, and that MTL atrophy only becomes apparent in older individuals.

As demonstrated in the previous chapter, the frontal lobes are profoundly affected by the aging process. *Chapter 6* investigates whether different patterns of brain aging are evident in subregions within the frontal cortex. MRI scans of 57 healthy adult participants (21 to 81 years old) were used to measure frontal gray matter volumes in three ways: with a manual tracing approach, a semi-automatic volumetric method, and with VBM. Seven regions within each hemisphere were traced manually, and four semi-automatically. Although VBM does not permit volumetry, it can be used to determine the exact location of a decrease in gray matter. As expected, advanced age was strongly associated with reductions in the total volume of the frontal cortex. Differential age effects on the volumes of frontal subregions were dependent on the method applied. According to the manual approach, age-related volume decreases were strongest in the lateral and orbital frontal gray matter. The semi-automatic and voxel-based analyses found that age effects were most prominent within the lateral frontal and cingulate regions. Hence, from this study it becomes evident that even within the same study population, the choice of a certain image analysis approach can be crucial for the outcome of the experiment.

In each of the previous chapters, it was assumed that smaller brain volumes could be associated with decreased functioning of the brain. However, this relation cannot be directly determined by means of structural neuroimaging. Therefore, functional MRI was applied in the experiment described in *Chapter 7* to investigate age effects on brain activity during cognitive test performance. Scans were obtained in 12 young (25 ± 1 years) and 11 old (65 ± 1 years) adults while they were engaged in a cognitive task, i.e. word processing. Four different conditions were used: three conditions involving a perceptual, linguistic and semantic operation, and one involving intentional word learning. The brain activity patterns showed a clear distinction between the intentional learning versus the other conditions in both age groups. During intentional learning, both groups activated various posterior cortical areas, but only young subjects activated frontal regions, i.e., the lateral PFC and the anterior cingulate. This could not be attributed to group differences in performance levels. Although in both groups, responses were slower and less accurate for the intentional condition than for the other three conditions, there

was no significant age-related difference in performance. Nevertheless, the associations between performance and activity were different in the two groups. Whereas in young subjects increased activity was mainly associated with shorter reaction times, in older subjects the reverse was seen. Moreover, these associations were located mainly in posterior brain regions in the young subjects, and both in frontal and posterior cortical areas in the elderly. On the basis of these findings, it is suggested that young adults use these brain regions more efficiently than older adults do.

Finally, *Chapter 8* summarizes the results of the experiments described in this thesis and tries to link these findings to the frontal lobe theory of aging. Possible extensions to this theory are suggested, in particular with respect to the importance of a subdivision within the PFC. This large cortical area consists of a number of subregions, which are all part of different neural circuits. Furthermore, apart from gray matter volume losses, a decrease in the integrity of the white matter occurs in aging. Hence, it is concluded from this chapter that in order to study brain-behavior relations in aging, one needs to consider brain circuits rather than isolated regions, including the various cortical and subcortical projection areas and white matter fiber tracts. Damage to any part of these circuits may lead to a reduction in the flow of information and, consequently, to cognitive decline.

SAMENVATTING

Veroudering gaat gepaard met een afname in cognitieve vermogens, zoals het trager worden van mentale processen en een verminderde capaciteit om nieuwe informatie te leren en onthouden. Hoewel er zeer vele factoren zijn die kunnen bijdragen tot deze achteruitgang, is de meest directe oorzaak van leeftijdsgerelateerde cognitieve beperkingen een verandering in de structuur en/of de functie van de hersenen. In dit proefschrift wordt onderzocht welke hersenmechanismen ten grondslag kunnen liggen aan cognitieve achteruitgang tijdens normale, niet-pathologische veroudering. De nadruk ligt hierbij op leeftijdsafhankelijke veranderingen in het volume en functioneren van hersengebieden die betrokken zijn bij hogere cognitieve processen. Neuroimaging technieken, in het bijzonder magnetic resonance imaging (MRI) en functionele magnetic resonance imaging (fMRI), zijn gebruikt om deze cerebrale veranderingen tijdens de veroudering te bestuderen.

Hoofdstuk 1 beschrijft de rationale van het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven wordt en de aanpak die daarbij gevolgd is. Cognitieve processen die aangetast worden door veroudering worden belicht en de frontaalkwabtheorie van cognitieve veroudering wordt beknopt uiteengezet. Deze opvatting geeft een neurobiologische verklaring voor de achteruitgang in prestatie die bij ouderen optreedt, door er van uit te gaan dat die het gevolg is van veranderingen in de structuur en/of functie van de frontaalkwab. Tevens wordt in dit hoofdstuk de aandacht gevestigd op een aantal belangrijke methodologische kwesties in onderzoek dat gebruik maakt van hersenimaging technieken.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de huidige neuroimaging literatuur over structurele en functionele veranderingen in de verouderende hersenen. De bevindingen worden besproken in het licht van de frontale verouderingstheorie. Ouder worden gaat gepaard met een afname in het volume van de grijze stof, waarbij de sterkste effecten optreden in de prefrontale cortex (PFC) en het striatum. Leeftijdsgerelateerde veranderingen in de witte stof manifesteren zich voornamelijk als een toename in het aantal witte stof lesies. Deze lesies leiden mogelijk tot een disconnectie tussen frontale grijze stof gebieden en andere corticale en subcorticale hersenstructuren. Aanvullende aanwijzingen voor een disproportioneel leeftijdseffect op de PFC komen van functioneel beeldvormend onderzoek, dat heeft laten zien dat de grootste veranderingen in dat deel van de hersenen

plaatsvinden. De afname in basaal hersenmetabolisme en in de doorbloeding is het sterkst in de frontaalkwab. Voorts hebben activatiestudies aangetoond dat leeftijdsgerelateerde verschillen (zowel toe- als afname) voornamelijk frontaal gelokaliseerd zijn. Men heeft gesuggereerd dat toegenomen activiteit bij ouderen hun poging weergeeft om aan de taakeisen te kunnen blijven voldoen. Een afname in hersenactiviteit zou het gevolg kunnen zijn van een afgenomen efficiëntie in de onderlinge communicatie tussen hersengebieden.

Hoofdstuk 3 onderzoekt de relatie tussen hoofdomtrek (als indirecte maat voor het totale hersenvolume) en cognitief presteren in een populatieonderzoek bij oudere individuen. Omdat deze eenvoudig te bepalen maat gebruikt is in plaats van kostbare hersenscans kon dit experiment in een zeer grote groep worden uitgevoerd. Hoofdomtrek werd gemeten bij 818 gezonde ouderen (50-81 jaar oud), als onderdeel van de Maastricht Aging Study (MAAS). Er werd gevonden dat hoofdomtrek samenhangt met de prestatie op tests die intelligentie, globaal cognitief functioneren en snelheid van informatieverwerking meten. Onderzocht werd of andere factoren die met cognitief presteren samenhangen deze associaties tussen hoofdomtrek en cognitie konden verklaren. In het bijzonder werd de invloed van opleidingsniveau, socio-economische achtergrond en lichaamslengte onderzocht. Geen van deze variabelen droeg substantieel bij tot een verklaring van de bevindingen, oftewel de relatie tussen hoofdomtrek en cognitie lijkt niet door deze factoren te worden beïnvloed.

In de experimenten beschreven in Hoofdstukken 4 tot en met 6 is gebruik gemaakt van MRI om de associaties tussen leeftijd en regionaal hersenvolume te onderzoeken. *Hoofdstuk 4* heeft betrekking op een groep van 61 gezonde volwassenen (21-81 jaar oud) die getest werden met betrekking tot hun geheugen en andere cognitieve vermogens. Het volume van de hippocampus, parahippocampale gyrus, corpora mamillaria, derde ventrikel, en het totale hersenvolume werd gemeten. Een leeftijdsgerelateerde toename in het ventriculaire volume was onmiskenbaar, evenals een afname in het totale hersenvolume en dat van de hippocampus en parahippocampale gyrus. Het volume van de corpora mamillaria nam niet significant af met de leeftijd. Deze volumeveranderingen bleken echter niet samen te hangen met taakprestatie wanneer er met leeftijdeffecten rekening werd gehouden. De conclusie die in dit hoofdstuk getrokken wordt is dan ook dat variaties in regionale hersenvolumes geen sterke voorspellende waarde hebben voor cognitief presteren onafhankelijk van leeftijd.

Hoofdstuk 5 beschrijft een studie waarin gebruik gemaakt is van voxel-based morphometry (VBM) om individuele verschillen in dichtheid van de grijze stof te

onderzoeken bij gezonde, niet-demente ouderen (van 50 jaar en ouder). Een aantal deelnemers van MAAS werden neuropsychologisch getest bij aanvang van de studie en nogmaals na drie jaar. Zevenendertig mensen die bij de tweede meting cognitief achteruit waren gegaan werden vergeleken met 38 individuen wier prestatie niet verslechterd was. De relatie tussen leeftijd en dichtheid van de grijze stof werd onderzocht, evenals de samenhang tussen grijze stof dichtheid en longitudinale achteruitgang in prestatie op cognitieve tests. De sterkste leeftijdseffecten werden gevonden in de PFC, de (mediale) temporaalkwab (MTK, waar zich onder meer de hippocampus bevindt) en de visuele schors. Longitudinale cognitieve achteruitgang hing samen met afname in dichtheid van de grijze stof in gebieden in de PFC, MTK en de posterieure parietale schors. Deze resultaten suggereren dat de PFC en MTK een mediërende rol kunnen spelen in leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang bij overigens gezonde ouderen. Leeftijdsverschillen binnen de onderzoekspopulaties kunnen wellicht verklaren dat in Hoofdstuk 4 het volume van structuren in de MTK niet voorspellend was voor cognitief functioneren terwijl uit de bevindingen beschreven in het huidige hoofdstuk blijkt dat dit deel van de hersenen wel een belangrijke rol in cognitie speelt. Er wordt gesuggereerd dat volumevermindering in de PFC als onderdeel van niet-pathologische veroudering een fenomeen is dat gedurende het hele volwassen leven plaatsvindt, terwijl atrofie van de MTK enkel bij ouderen optreedt.

Zoals uit het vorige hoofdstuk bleek, is de frontaalkwab erg gevoelig voor de gevolgen van het ouder worden. In *Hoofdstuk 6* wordt onderzocht of er in subgebieden binnen de frontale cortex verschillende patronen van hersenveroudering optreden. MRI scans van 57 mensen tussen de 21 en 81 jaar oud werden gebruikt om volumes van frontale grijze stof gebieden te bepalen. Dit werd gedaan op drie manieren: met een handmatige meetmethode, met een semi-automatische volumetrische methode, en met VBM. Zeven gebieden in elke hersenhelft werden handmatig opgemeten, en vier semi-automatisch. Hoewel volumetrie niet mogelijk is met VBM, kan deze toepassing gebruikt worden om vast te stellen waar precies in de hersenen een afname in grijze stof optreedt. Zoals verwacht hing toenemende leeftijd sterk samen met een verminderd volume van de complete frontale schors. Differentiële effecten op het volume van frontale subgebieden waren afhankelijk van welke methode gebruikt was voor de meting. Volgens de handmatige methode waren de leeftijdseffecten het grootst in de grijze stof van de laterale en orbitale frontaalkwab. Met behulp van de semi-automatische aanpak en VBM werden de sterkste effecten gevonden in het gebied van de laterale frontale cortex en het anterieure deel van de cingulaire schors. Dus de resultaten van deze studie laten zien dat zelfs binnen dezelfde onderzoekspopulatie de manier van beeldanalyse bepalend kan zijn voor de uitkomsten van het experiment.

In elk van de vorige hoofdstukken was de aanname dat kleinere hersenvolumes gerelateerd kunnen worden aan slechter functioneren van de hersenen. Het is echter niet mogelijk om direct bewijs te vinden voor deze veronderstelling met structurele hersenimaging. Daarom werd een onderzoek met functionele MRI uitgevoerd om het effect van leeftijd op hersenactiviteit tijdens het uitvoeren van een cognitieve taak te bestuderen. Dit onderzoek wordt beschreven in *Hoofdstuk 7*. Er werden hersenscans gemaakt bij 12 jonge (25 ± 1 jaar) en 11 oudere (65 ± 1 jaar) volwassenen terwijl ze bezig waren met het uitvoeren van een cognitieve taak, in dit geval het verwerken van woorden. Men kreeg vier verschillende condities aangeboden: drie condities die een perceptuele, linguïstische en semantische beslissing vereisten, en één die intentioneel leren betrof. De patronen van hersenactiviteit lieten in beide leeftijdsgroepen een duidelijk onderscheid zien tussen intentioneel leren en de andere drie condities. Tijdens intentioneel leren activeerden beide groepen verschillende posterieure corticale gebieden, maar enkel de jonge deelnemers activeerden ook gebieden in de frontale schors. Dit kon niet toegeschreven worden aan een verschil in prestatie. Alhoewel beide groepen trager waren en minder accuraat tijdens de intentioneel leren conditie dan tijdens de andere drie condities, was er geen significant leeftijdsgerelateerd verschil in taakprestatie. Niettemin waren er opmerkelijke verschillen in de associaties tussen prestatie en hersenactiviteit tussen de twee groepen. Bij de jonge deelnemers was een toename in hersenactiviteit voornamelijk gerelateerd aan kortere reactietijden, terwijl dat bij de ouderen andersom was. Voorts werden deze associaties vooral in posterieure hersengebieden gevonden bij de jongeren, en zowel in frontale als posterieure corticale gebieden bij de ouderen. Op basis van deze bevindingen wordt er in dit hoofdstuk gesuggereerd dat jonge volwassenen deze hersengebieden efficiënter gebruiken dan ouderen.

Tot slot wordt in *Hoofdstuk 8* een samenvatting gegeven van de uitkomsten van de experimenten die in dit proefschrift beschreven zijn. Getracht wordt om de bevindingen te relateren aan de frontaalkwabtheorie van veroudering. Er worden suggesties gegeven voor uitbreidingen van deze theorie, waarbij vooral het belang van een onderverdeling binnen de PFC wordt aangeduid. Dit deel van de hersenen is omvangrijk en bestaat uit een aantal subgebieden, die elk deel uitmaken van verschillende neurale circuits. Bovendien gaat veroudering niet alleen gepaard met volumevermindering in de grijze stof, maar ook met een afname in de integriteit van de witte stof. De conclusie die in dit hoofdstuk wordt getrokken is dat men, om de relatie tussen hersenen en gedrag tijdens veroudering te bestuderen, meer naar hersencircuits moet kijken in plaats van naar geïsoleerde gebieden, inclusief de verschillende corticale en subcorticale projectiegebieden en de vezelbanen in de witte stof. Beschadigingen van elk onderdeel

van deze neurale circuits kan leiden tot een minder efficiënte informatiestroom en, daaruit voortvloeiend, tot een achteruitgang in cognitief functioneren.